

بررسی تأثیر آنتی اکسیدانها بر بعضی عوارض ناشی از مصرف مزمن فنی توئین در مدل‌های حیوانی

محمد رضا آقای قزوینی^{*}، دکتر تقی قفقازی^{**}، دکتر ولی اله حاج‌هاشمی^{***}، دکتر محسن آبی[°]

چکیده:

یکی از آثار شناخته شده فنی توئین، که می‌تواند مسئول برخی از عوارض جانبی آن نیز باشد استرس اکسیداتیو ناشی از این دارو است. مطالعات مختلف حاکی از ارتباط قوی بین آسیب ناشی از متابولیت‌های رادیکال آزاد فنی توئین و ناهنجاریهای جنینی ناشی از آن است. در این مطالعه نقش این وقایع اکسیداتیو بر برخی دیگر از عوارض مصرف دراز مدت فنی توئین شامل القای تحمل نسبت به اثر شل کنندگی عضلانی پانکرونیوم و اثر بیهوش کنندگی اورتان و کتامین، سمیت کبدی، دیابت زایی و ایجاد اختلال انعقادی در مدل‌های حیوانی بررسی شده است. برای این منظور فنی توئین سدیم و یا ماده حامل آن، آب مقطر، به صورت مزمن به گروه‌هایی از موشهای سفید و صحرایی از طریق لوله معدی داده شد. این حیوانات همچنین یکی از آنتی اکسیدانهای آلفا-توکوفرول استات، اسکوربیک اسید، سلنیت سدیم و یا ماده حامل آنها، آب مقطر و یا روغن زیتون، را دو ساعت قبل از تجویز فنی توئین به طریق مشابه دریافت کردند. در پایان دوره درمان مزمن، حیوانات از نظر میزان پاسخ دهی به داروهای پانکرونیوم، اورتان، کتامین و نیز سطح ترانس آمینازها و قند سرم و فعالیت انعقادی پلاسما مورد آزمایش قرار گرفتند. تجویز مزمن فنی توئین باعث القای مقاومت نسبت به آثار شل کنندگی عضلانی پانکرونیوم و بیهوش کنندگی اورتان گردید در حالی که تفاوت معنی داری از نظر سایر پارامترهای اندازه گیری شده در بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. تجویز آنتی اکسیدانها موجب جلوگیری از بروز مقاومت نسبت به آثار پانکرونیوم و اورتان گردید. این نتایج حاکی از آن هستند که استرس اکسیداتیو ناشی از فنی توئین نقش عمده‌ای در پیدایش مقاومت نسبت به آثار پانکرونیوم، اورتان و احتمالاً بروز برخی دیگر از عوارض ناشی از مصرف این دارو داشته و بنابراین تجویز آنتی اکسیدانها را می‌توان به عنوان روش منطقی جدیدی جهت مقابله با این عوارض در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: فنی توئین، اورتان، پانکرونیوم، آنتی اکسیدانها، اسکوربیک اسید.

مقدمه:

فنی توئین داروی ضد صرع مؤثر و پر مصرفی است که جهت درمان صرعه‌های پارشیال و تونیک-کلونیک

ژنرالیزه بکار می‌رود. همچنین جهت اختلالاتی نظیر برخی از انواع آریتمی‌ها، نورالژی تری ژمینال و ترشح

^{*}دانشجوی Ph.D فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

^{**}اسناد گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسئول)

^{***}دانشیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

[°]استاد گروه بیوشیمی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نابجای هورمون آنتی دیورتیک و انسولین و نیز به طور موضعی برای تسریع بهبود زخم کاربرد دارد (۱۵،۵). از معایب عمده این دارو طیف گسترده عوارض جانبی آن است که به خصوص در طی مصرف دراز مدت آن چشمگیر بوده و شامل مواردی چون دوبینی، نیستایگموس، عدم تعادل، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم، آنمی مگالوبلاستیک، استئو مالاسی، اختلالات انعقادی، ناهنجاریهای جنینی، هیپرگلیسمی، افزایش فرکانس تشنج، نورویاتی محیطی، عوارض سایکولوژیک، عوارض ایمنونولوژیک، سمیت کبدی، تداخلات دارویی مختلف و احتمالاً سرطان می‌گردد (۱۵). بدیهی است اتخاذ تدابیری که بتوانند از تعداد و یا شدت عوارض ناخواسته این دارو بکاهند کمک مؤثری در کنترل بهتر تشنج و یا سایر اختلالات و نیز ارتقاء کیفیت زندگی بیماران تحت درمان خواهد بود.

از جمله عوارض فنی‌توئین که در مصرف دراز مدت دارو مشاهده می‌شود کاهش پاسخ دهی نسبت به آثار برخی از ساپرس کننده‌های فعالیت سیستم عصبی و یا عصبی عضلانی است. به عنوان مثال گزارشات متعددی حاکی از کاهش حساسیت نسبت به شل کننده‌های عضلانی دیپلاریزان در بیماران تحت درمان با فنی‌توئین ارائه شده است (۱۱،۸،۴). همچنین دوز بالاتری از ماده فتانیل جهت بیهوش نمودن این دسته از بیماران بایستی مصرف گردد (۲۴). کاهش تعداد رسپتورهای GABA_A (۲۱) که به نظر می‌رسد واسطه اصلی عملکرد بنزودیازپین‌ها در بدن باشند و نیز کاهش حساسیت به اثر موسیمول، (یک آگونیست GABA_A) (۱۰) از جمله عوارض جانبی است که متعاقب مصرف مزمن فنی‌توئین در حیوانات گزارش شده است. مطالعات اولیه ما همچنین حاکی از بروز مقاومت نسبت به اثر بیهوش کنندگی اورتان در موشهای صحرایی می‌باشد که به آنها به صورت مزمن فنی‌توئین تجویز شده است. علیرغم مطالعات مختلف هنوز مکانیسم دقیق بروز این

تداخلات دارویی شناخته نشده است.

یکی از خصوصیات شناخته شده فنی‌توئین که می‌تواند در بروز برخی از آثار بیولوژیک آن نیز مؤثر باشد استرس اکسیداتیو ناشی از آن است. شواهد موجود حاکی از آن است که فنی‌توئین و تعداد دیگری از گزنویوتیکها، در بدن توسط پراکسیدازهای نظیر پروستاگلاندین H سنتتاز و لیپواکسیژناز به متابولیت‌های واسطه رادیکال آزاد تبدیل می‌شوند (۲۰). رادیکال‌های فنی‌توئین قادرند به صورت کووالانسی به ماکرومولکولهای سلول (DNA، پروتئین) متصل شوند و نیز می‌توانند سر منشأ تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن باشند که این گروه آخر نیز به نوبه خود می‌تواند باعث ایجاد استرس و آسیب اکسیداتیو به اجزای سلول (DNA، پروتئین و لیپیدها) شود (۲۰). اگرچه سیستم‌های مختلف کارایی، در بدن موجودات زنده جهت مقابله با رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از آثار سوء آنها و نیز ترمیم آسیبهای ناشی از آنها وجود دارد (۷)، ولی در برخی شرایط که این ترکیبات فعال بیش از حد توانایی آنتی‌اکسیدانی بدن، تولید شده و یا سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی دچار اشکال باشد می‌تواند باعث ایجاد آسیب و اختلال در عملکرد ملکولهای بدن و ایجاد اختلالاتی در کار سلولها و نهایتاً کل بدن شوند (۷). نشانه‌های متعددی از آثار استرس اکسیداتیو ناشی از این دارو در بیمارانی که برای مدت طولانی از این دارو استفاده کرده‌اند و نیز به طور تجربی در حیواناتی که در معرض آن بوده‌اند مشاهده شده است (۱۲).

مطالعات چند سال اخیر حاکی از ارتباط قوی بین خاصیت پرواکسیدانی این دارو و عارضه تراتورنی آن است (۲۰،۱۲). ضایعات جنینی ناشی از فنی‌توئین را می‌توان توسط تجویز آنتی‌اکسیدانها (۲۵)، آنزیمهای آنتی‌اکسیداتیو (۲۶) و یا مهارکننده‌های پراکسیداز (۱۷) به میزان قابل توجهی کاهش داد. از طرف دیگر عوامل تشدید کننده استرس اکسیداتیو نظیر کاهش دهنده‌های

گلوکاتایون بدن (۱۷) و یا محرومیت از سلنیوم (۱۹) باعث افزایش آسیب جنینی ناشی از آن می‌شوند. هنوز مطالعه جامعی در خصوص نقش این وقایع اکسیداتیو در سایر عوارض جانبی دارو گزارش نشده است.

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر آنتی‌اکسیدانها بر برخی دیگر از عوارض جانبی فنی‌توئین شامل القای تولرانس نسبت به اثر شل‌کنندگی عضلانی پانکرونیوم و اثر بیهوش‌کنندگی اورتان، سمیت کبدی، ایجاد اختلالات انعقادی و دیابت زایی داروست. این عوارض با درجه شیوع متفاوتی در طی درمان با فنی‌توئین بروز می‌کنند (۱۵). این بررسی نه تنها به منظور شناخت بیشتر مکانیسم(های) مسئول عملکرد این دارو در بدن می‌باشد بلکه همچنین ممکن است به کشف روشهای جدید برای مقابله با عوارض جانبی آن کمک کند.

مواد و روشها:

در این مطالعه از موشهای نر صحرایی به وزن ۶۵-۶۰ و سفید Balb/c به وزن ۲۵-۲۲ گرم استفاده گردید. حیوانات از لانه حیوانات دانشکده داروسازی اصفهان تهیه و در قفسهای استاندارد، تحت شرایط تاریکی-روشنایی طبیعی نگهداری گردیدند.

فنی‌توئین سدیم، پانکرونیوم برومید و کتامین از کمپانی سیگما (St. Louis, MO, USA)، آلفا-توکوفرول استات، سلنیت سدیم، اسکورییک اسید، اورتان و اورتوتولوئیدین از کمپانی مرک (Darmstadt, Germany) و روغن زیتون از منابع تجاری تهیه شدند.

فنی‌توئین سدیم، اسکورییک اسید و سلنیت سدیم در آب مقطر، پانکرونیوم، اورتان و کتامین در محلول سرم فیزیولوژی استریل و آلفا-توکوفرول استات در روغن زیتون حل گردیدند.

روش انجام آزمایشات:

آزمایشات شل شدن عضلانی: برای آزمایشات

عصبی-عضلانی موشهای Balb/c به ده گروه هریک حاوی چهار حیوان تقسیم شدند. به موشهای پنج گروه فنی‌توئین سدیم با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان/روز از طریق لوله معدی (Gastric gavage) برای مدت پنج روز داده شد. دوز فنی‌توئین برای بیست روز متعاقب آن به ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان/روز افزایش یافت. آزمایشات اولیه ما حاکی از آن بودند که این نحوه درمان غیر سمی (Non toxic) بوده و برای ایجاد مدل مقاومت به پانکرونیوم کافی است. به پنج گروه دیگر حجم مساوی از ماده حامل فنی‌توئین (آب مقطر) با همان برنامه تجویز شد. به حیوانات مورد آزمایش همچنین یکی از آنتی‌اکسیدانهای آلفا-توکوفرول استات (۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان)، اسکورییک اسید (۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان) و سلنیت سدیم (۰/۳۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان) و یا ماده حامل آنها (روغن زیتون و یا آب مقطر) دو ساعت قبل از تجویز فنی‌توئین به طریق مشابه فوق داده شد. در پایان دوره تجویز مزمن، حیوانات از نظر میزان حساسیت به پانکرونیوم تحت بررسی قرار گرفتند. برای این منظور، بیست و چهار ساعت بعد از آخرین تجویز فنی‌توئین به هر حیوان یک دوز از داروی پانکرونیوم (۰/۰۸ میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان) به طریق داخل صفاقی تزریق شد و سپس توانایی پنجه‌های جلویی حیوان در چنگ زدن (grip strength) به عنوان شاخصی از قدرت عضلانی توسط متد ابدایی Meyer (۱۴) در زمانهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق پانکرونیوم اندازه‌گیری گردید. در این روش حیوان از ناحیه دم گرفته شده و به نزدیک میله باریک فلزی افقی برده می‌شود تا آن را با هر دو پنجه جلو بگیرد. حیوان سپس به آرامی به عقب کشیده می‌شود تا زمانی که مجبور به رها کردن میله شود. توسط یک نیروسنج که به میله فلزی متصل است میزان نیروی لازم جهت رها شدن میله از دست حیوان اندازه‌گیری می‌شود. هر آزمایش با سه بار تکرار انجام

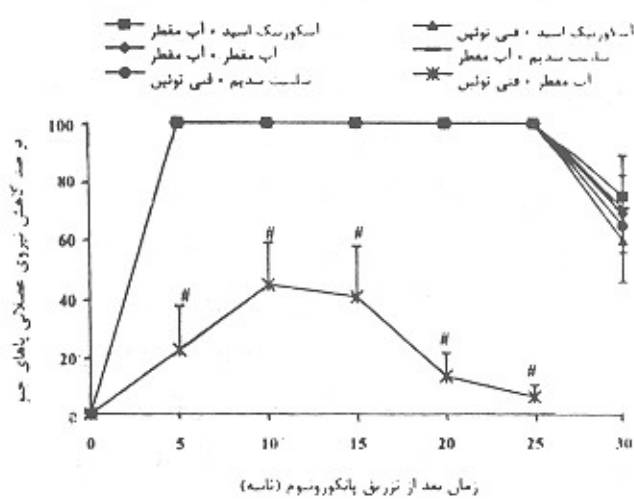
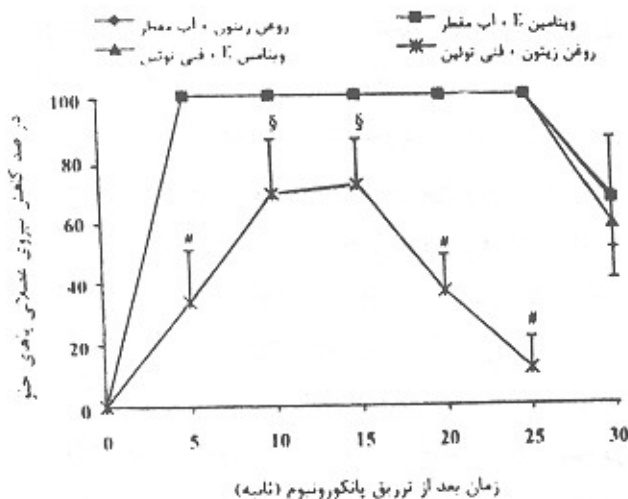
گریدید و میانگین آنها به عنوان grip strength یادداشت شد.

مدل حیوانی مقاومت به اثر بیهوش‌کنندگی اورتان بر طبق نتایج آزمایشات اولیه ما در موشهای صحرایی ایجاد گردید. برای این منظور حیوانات به ده گروه، هر گروه حاوی چهار موش تقسیم شدند. به پنج گروه از این حیوانات فنی‌توئین با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان/ روز توسط تجویز از راه لوله معدی یک بار در روز برای مدت ۵ روز داده شد. تجویز فنی‌توئین برای مدت بیست و پنج روز بعد از آن با دوز ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان ادامه یافت. به پنج گروه دیگر حجم مساوی از ماده حامل فنی‌توئین (آب مقطر) با همان روش تجویز داده شد. به این حیوانات همچنین یکی از آنتی‌اکسیدانهای آلفا-توکوفرول استات (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان)، اسکورییک اسید (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان) و سلنیت سدیم (۰/۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان) و یا حجم مساوی از ماده حامل آنها (آب مقطر و یا روغن زیتون) از طریق داخل معدی دو ساعت قبل از تجویز فنی‌توئین داده شد. بیست و چهار ساعت بعد از آخرین تجویز فنی‌توئین، به هر حیوان توسط تزریق داخل صفاقی یک دوز (۱/۷ گرم/کیلوگرم وزن حیوان اورتان) تجویز شد و زمان لازم جهت از دست رفتن رفلکس Righting آن بعد از تزریق دارو اندازه‌گیری گردید. در صورتی که این رفلکس در حیوان همچنان بعد از ۱۵ دقیقه از تزریق اورتان پایدار می‌ماند، مشاهده متوقف شده و این فاصله زمانی به عنوان تأخیر در از دست رفتن رفلکس یادداشت می‌گردید.

در یک سری دیگر از آزمایشات فنی‌توئین با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان/ روز به پنج گروه از موشهای صحرایی هر گروه حاوی پنج حیوان توسط لوله معدی برای مدت ۵ روز داده شد. دوز فنی‌توئین برای بیست و پنج روز متعاقب آن به ۲۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم

وزن حیوان/ روز افزایش یافت. گروه ششم حجم مساوی از ماده حامل فنی‌توئین دریافت نمودند. به این سری از حیوانات همچنین یکی از آنتی‌اکسیدانهای آلفا-توکوفرول استات (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان)، اسکورییک اسید (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان)، سلنیت سدیم (۰/۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان) و یا ماده حامل آنها (آب مقطر و یا روغن زیتون) توسط Gastric gavage دو ساعت قبل از تجویز فنی‌توئین به روش مشابه فوق داده شد. بیست و چهار ساعت بعد از آخرین تجویز فنی‌توئین، به هر حیوان، توسط تزریق داخل صفاقی یک دوز ۱۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن حیوان کتامین تجویز شد و زمان لازم جهت از دست رفتن رفلکس Righting آن بعد از تزریق دارو، مشابه روش فوق اندازه‌گیری گردید. این گروه از حیوانات به مدت ده ساعت قبل از بیهوشی ناشتا نگهداشته شده بودند. بعد از بیهوش شدن این دسته از حیوانات جهت آزمایشات بیوشیمیایی و انعقادی نمونه خون توسط پونکسیون قلبی تهیه گردید.

جهت آزمایش انعقادی زمان پروترومبین نمونه خون بلافاصله بعد از پونکسیون به نسبت نه حجم خون به یک حجم ماده ضد انعقاد با محلول تری سدیم سیترات (۳/۸ گرم درصد) مخلوط گردید. فعالیت انعقادی پلاسمای حاصل حداکثر ظرف چهار ساعت پس از تهیه نمونه با استفاده از معرف ترومبوپلاستین تجاری (شرکت Helena) توسط متد دستی (۹) اندازه‌گیری گردید. بخشی از نمونه خون همچنین جهت آنالیز بیوشیمیایی در شیشه تمیز ریخته شده و پس از لخته شدن و تهیه سرم از نظر میزان فعالیت ترانس آمینازها (ALT و AST) و سطح قند خون مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. فعالیت ترانس آمینازها با استفاده از کیت ساخت شرکت زیست شیمی (۱۸) و قند خون توسط متد رنگ سنجی با استفاده از معرف اورتوتولوئیدین اندازه‌گیری گردید.



نمودار شماره ۲: تأثیر مصرف مزمن فنی توئین، با و یا بدون تجویز قبلی آلفا توکوفرول استات بر فعالیت شل کنندگی عضلانی پانکرونیوم در موشهای Balb/c فنی توئین با دوز روزانه ۱۵ میلی گرم برای مدت پنج روز از طریق گاوژ معدی تجویز شد. این دوز برای بیست روز بعدی به ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم افزایش یافت. آلفا توکوفرول استات (۱۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و یا ماده حامل آن (روغن زیتون) دو ساعت قبل از تجویز فنی توئین داده شدند. پانکرونیوم (۰/۰۸ میلی گرم بر کیلو گرم) بیست و چهار ساعت بعد از آخرین تجویز فنی توئین از طریق داخل پری توئن تزریق شد. اعداد نمایانگر میانگین (\pm انحراف معیار) نتایج حاصل از چهار حیوان است.

#. نمایانگر اختلاف معنی دار با سایر گروهها، ($P < 0/001$)، $P < 0/05$ (ANOVA followed student's t-test).

نمودار شماره ۱: تأثیر مصرف مزمن فنی توئین، با و یا بدون تجویز قبلی آنتی اکسیدانهای اسکوربیک اسید و یا سلنیت سدیم بر فعالیت شل کنندگی عضلانی پانکرونیوم در موشهای Balb/c فنی توئین با دوز روزانه ۱۵ میلی گرم بر کیلو گرم برای مدت پنج روز از طریق گاوژ معدی تجویز شد. این دوز برای بیست روز بعدی به ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم افزایش یافت. اسکوربیک اسید (۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) سلنیت سدیم (۳۵/۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و یا ماده حامل آنها، آب مقطر، دو ساعت قبل از تجویز فنی توئین داده شدند. پانکرونیوم (۰/۰۸ میلی گرم بر کیلو گرم) بیست و چهار ساعت بعد از آخرین تجویز فنی توئین از طریق داخل پری توئن تزریق شد. اعداد نمایانگر میانگین (\pm انحراف معیار) نتایج حاصل از چهار حیوان است.

#. نمایانگر اختلاف معنی دار با سایر گروهها، ($P < 0/001$)، $P < 0/05$ (ANOVA followed student's t-test).

پس از تزریق شد (نمودارهای شماره ۱ و ۲). تجویز مزمن فنی توئین باعث کاهش معنی داری در میزان از دست دادن قدرت چنگ زدن پاهای جلو در زمانهای ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۲۵ ثانیه بعد از تزریق پانکرونیوم گردید ($P < 0/001$ ، Student's t-test). تجویز اسکوربیک اسید و یا سلنیت سدیم باعث جلوگیری از اثر مهاری فنی توئین بر فعالیت شل کنندگی عضلانی پانکرونیوم در طی زمانهای یاد شده گردید ($P < 0/001$ ، ANOVA followed by student's t-test). تجویز آلفا-توکوفرول استات نیز موجب جلوگیری از اثر تضعیف کنندگی

آنالیز آماری: جهت آنالیز آماری نتایج، از آنالیز واریانس (ANOVA) و Student's t-test استفاده گردید.

نتایج:

در هیچ یک از حیوانات مورد آزمایش در طی دوره درمان مزمن رفتاری حاکی از مسمومیت مشاهده نگردید. تزریق پانکرونیوم (۰/۰۸ میلی گرم/کیلو گرم) باعث کاهش قدرت چنگ زدن پاهای جلوی حیوانات گروه کنترل در طی نیم ساعت زمان اندازه گیری شده

معنی داری افزایش نشان می دهد. تجویز هر یک از آنتی اکسیدانها مورد استفاده در این بررسی دو ساعت قبل از فنی توئین، باعث کاهش معنی داری در زمان لازم جهت از دست دادن رفلکس Righting گردید ($P < 0/001$, ANOVA followed by student's t-test) به طوری که این زمان در بین گروههایی که ترکیب فنی توئین - آنتی اکسیدان دریافت کرده بودند با گروه کنترل مربوطه تفاوت معنی داری نداشت.

تجویز آنتی اکسیدانها به تنهایی (بدون تجویز قبلی فنی توئین)، باعث تغییرات معنی داری در سرعت از دست دادن قدرت عضلانی متعاقب تزریق پانکرونیوم و یا زمان از دست دادن رفلکس Righting بعد از تجویز اورتان، در مقایسه با گروههای کنترل مربوطه نگردید. تزریق کتامین نیز موجب از دست رفتن رفلکس Righting حیوانات گروههای کنترل در زمانی کمتر از نود

فنی توئین در زمانهای ۵، ۲۰ و ۲۵ ($P < 0/001$) و نیز ۱۰ و ۱۵ ($P < 0/05$) دقیقه بعد از تجویز پانکرونیوم گردید (ANOVA followed by student's t-test).

تجویز مزمن فنی توئین همچنین باعث کاهش اثر بیهوش کنندگی اورتان گردید ($P < 0/001$, Student's t-test). در حالی که رتھای گروههای کنترل رفلکس Righting خود را در مدتی کمتر از نود ثانیه از دست دادند (با انحراف معیار \pm میانگین برابر 66 ± 9)، رتھای گروهی که دو ساعت بعد از تجویز آب مقطر به آنها فنی توئین داده شده بود قادر به حفظ این رفلکس در پانزده دقیقه اول بعد از تزریق اورتان بودند. همچنین تجویز فنی توئین دو ساعت بعد از روغن زیتون باعث گردید تا زمان متوسط از دست دادن رفلکس Righting به 720 ± 136 ثانیه (انحراف معیار \pm میانگین) برسد که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه (68 ± 12) به طور

جدول شماره ۱: تأثیر مصرف مزمن فنی توئین با و یا بدون تجویز قبلی آنتی اکسیدانها بر فعالیت ترانس آمینازها، زمان پروترومبین و سطح قند خون در موشهای صحرایی.

گروهها						پارامتر اندازه گیری شده
ویتامین E + فنی توئین	سلنیت سدیم + فنی توئین	اسید اسکوربیک + فنی توئین	روغن زیتون + فنی توئین	آب مقطر + فنی توئین	آب مقطر + آب مقطر	
۱۹/۴ ($\pm 6/75$)	۱۶/۸ ($\pm 6/43$)	۲۱/۸ ($\pm 7/24$)	۱۷/۰ ($\pm 7/21$)	۱۷/۶ ($\pm 6/91$)	۱۸/۲ ($\pm 6/54$)	آلانین آمینوترانسفراز (IU/L)
۳۳/۸ ($\pm 8/79$)	۳۲/۴ ($\pm 8/81$)	۲۹/۲ ($\pm 7/99$)	۳۰/۰ ($\pm 8/18$)	۳۱/۴ ($\pm 7/27$)	۳۴/۰ ($\pm 7/86$)	آسپاراتات آمینوترانسفراز (IU/L)
۱۴/۷ ($\pm 0/99$)	۱۵/۰ ($\pm 0/87$)	۱۴/۵ ($\pm 0/83$)	۱۴/۸ ($\pm 0/89$)	۱۵/۳ ($\pm 1/06$)	۱۴/۷ ($\pm 0/91$)	زمان پروترومبین (ثانیه)
۹۸/۴ ($\pm 14/94$)	۹۹/۸ ($\pm 17/61$)	۹۴/۶ ($\pm 12/81$)	۸۸/۲ ($\pm 15/87$)	۸۸/۸ ($\pm 16/21$)	۹۳/۶ ($\pm 13/34$)	قند سرم (میلی گرم در دسی لیتر)

فنی توئین با دوز روزانه ۱۲۰ میلی گرم بر کیلو گرم برای مدت پنج روز از طریق گاوژ معدی تجویز شد. این دوز برای بیست و پنج روز بعدی به ۲۴۰ میلی گرم بر کیلو گرم افزایش یافت. آنتی اکسیدانهای آلفا - توکوفرول استات (150 میلی گرم بر کیلو گرم)، اسکوربیک اسید (200 میلی گرم بر کیلو گرم)، سلنیت سدیم ($35/0$ میلی گرم بر کیلو گرم) و یا ماده حامل آنها، آب مقطر و یا روغن زیتون، دو ساعت قبل از تجویز فنی توئین داده شدند. اعداد نمایانگر میانگین (\pm انحراف معیار) نتایج حاصل از پنج حیوان است.

ثانیه گردید (7 ± 78 و 9 ± 81 ثانیه به ترتیب برای گروههای کتتری که آب مقطر و روغن زیتون دریافت کرده بودند، انحراف معیار \pm میانگین). تجویز فنی توئین و یا آنتی اکسیدانها باعث ایجاد تغییر معنی داری در زمان یاد شده نگردید. این گروهها از نظر نتایج حاصل از تست زمان پروترومبین و سطح ترانس آمینازها و قند سرم نیز با یکدیگر اختلاف معنی داری نشان ندادند (جدول شماره ۱).

نتیجه گیری:

رادیكالهای آزاد و آثار بیولوژیک ناشی از آنها امروزه توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. شواهد فزاینده حاکی از نقش این ترکیبات ناپایدار در طیف وسیعی از اختلالات از جمله آترواسکلروز (۶)، سرطان (۲)، بیماریهای نورودژنراتیو (۲۳)، پدیده پیری (۱) و بسیاری موارد دیگر است. همانند بسیاری از ترکیبات پرواکسیدان دیگر، افزایش تولید این عوامل در طی مصرف فنی توئین می تواند منجر به عوارض مختلف بیولوژیک به خصوص در صورت مصرف دوزهای بالای این دارو و یا استفاده دراز مدت از آن گردد. همانگونه که نتایج این مطالعه نشان می دهد تجویز آنتی اکسیدانها (و یا به عبارتی افزایش ظرفیت دفاع در مقابله با رادیكالهای آزاد) قادر است مانع بروز مقاومت نسبت به آثار پانکرونیوم و یا اورتان در طی مصرف فنی توئین بشود. اگر چه آنتی اکسیدانهای مورد استفاده در این بررسی از نظر خصوصیات فیزیکی - شیمیایی و یا مکانیسم اثر با یکدیگر تفاوت داشتند، ولی همه آنها قادر بودند از تداخل فنی توئین با پانکرونیوم و اورتان جلوگیری کنند. این یافته به روشنی حاکی از ماهیت اکسیداتیو وقایعی است که منجر به بروز تحمل نسبت به آثار دو داروی اخیر می گردد. خصوصیت پرواکسیدانی فنی توئین همچنین می تواند در سایر عوارض فنی توئین نقش داشته باشد. بنابراین آنتی اکسیدانها را می توان به عنوان درمان

کمکی جهت کاهش میزان و یا شدت آثار جانبی فنی توئین تحت بررسی قرار داد. بدیهی است قبل از هر گونه کاربرد بالینی به ویژه لازم است که از عدم تأثیر سوء آنتی اکسیدانها بر فعالیت ضد تشنجی و یا سایر آثار مفید درمانی این دارو و نیز عدم ایجاد عوارض جانبی غیر قابل قبول در صورت تجویز توأم آن با فنی توئین اطمینان حاصل گردد. همانگونه که نتایج حاصل از آنالیز نمونه های خون تهیه شده نشان می دهد افزایش آنتی اکسیدانها در طی درمان با فنی توئین باعث ایجاد تغییرات معنی داری در فعالیت ترانس آمینازها، سیستم انعقاد خارجی و یا سطح قند خون نمی شود. همچنین ترکیب دارویی مذکور موجب بروز تغییرات رفتاری مشهودی در طی دوره زمانی تجویز مزمن این داروها نگردید. هر چند این مشاهدات تنها شامل استفاده از یک دوز از هر دارو بوده و تنها یک محدوده زمانی خاص را شامل می شود و بنابراین جهت رد سمیت ترکیب فنی توئین با آنتی اکسیدانها کافی نمی باشد ولی این یافته که ترکیبات دارویی یاد شده با دوزهای معین بکار رفته قادر بوده اند از برخی از آثار جانبی فنی توئین جلوگیری کنند بدون اینکه با همان دوزها، باعث ایجاد سمیت قابل مشاهده نورولوژیک، کبدی، انعقادی و یا افزایش قند خون شوند نمایانگر آثار بالقوه مفید آنتی اکسیدانها به عنوان داروهای کمکی در طی درمان با فنی توئین است. تأثیر آنتی اکسیدانها بر تداخل فنی توئین با شل کننده های عضلانی دپلاریزه کننده از لحاظ کاربردهای درمانی و نیز سم شناسی می تواند حائز اهمیت باشد. جهت مصارف درمانی، بجای افزایش دوز داروی شل کننده عضلانی جهت غلبه بر مقاومت القا شده توسط فنی توئین، می توان از تجویز قبلی آنتی اکسیدانها استفاده کرد. از طرف دیگر، افزایش حساب نشده در دوز شل کننده عضلانی جهت افرادی که برای مدت زیادی فنی توئین مصرف کرده اند می تواند در بیماری که سابقه مصرف همزمان آنتی اکسیدان نیز دارد بالقوه خطرناک

باشد.

بر خلاف تداخل دارویی فنی‌توئین با شل‌کننده‌های عضلانی، تداخل آن با اورتان که برای اولین بار گزارش می‌شود، از نظر بالینی با اهمیت به نظر نمی‌رسد. اورتان یک مشتق کاربامات با خواص بیهوش‌کنندگی، ایمونوساپرسیو (۳)، تومورزایی (۱۴) و ضد سرطانی (۲۲) است. مکانیسم عمل آن، همانند فنی‌توئین، هنوز به صورت کامل شناخته نشده است. هر چند این دارو در حال حاضر جهت مصارف بالینی در انسان بکار نمی‌رود، ولی بر عکس به طور گسترده‌ای جهت موارد تجربی در حیوانات بکار برده می‌شود و احتمال مصرف توأم با فنی‌توئین وجود دارد. بدیهی است در این گونه موارد تداخل این دو دارو می‌بایستی مد نظر قرار گیرد. تداخل این دو دارو همچنین ممکن است به شناخت بیشتر مکانیسم عملکرد آنها در بدن کمک کند.

بر خلاف اورتان، تجویز مزمن فنی‌توئین باعث ایجاد مقاومت قابل مشاهده‌ای نسبت به اثر بیهوش‌کنندگی کتامین در طی این مطالعه نگردید. این یافته احتمالاً حاکی از این است که مقاومت حاصل، نسبت به آثار برخی (ولی نه همه) بیهوش‌کننده‌ها رخ می‌دهد.

مشخص نیست که آیا دوزهای بالاتر و یا تجویز طولانی‌تر فنی‌توئین باعث ایجاد تولرانسی مشابه آنچه در مورد اورتان روی داده، می‌شود یا نه.

به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف فنی‌توئین نقش عمده‌ای در بروز مقاومت نسبت به آثار پانکرونیوم و اورتان در طی مصرف مزمن این دارو دارد. این وقایع همچنین می‌تواند در سایر عوارض فنی‌توئین دخیل بوده و بنابراین افزایش توانایی آنتی‌اکسیدانی بدن را می‌توان به عنوان روشی منطقی و کارآ جهت مقابله با لااقل برخی از عوارض این دارو تحت مطالعه بیشتر قرار داد. نتایج این مطالعه همچنین حاکی از القای مقاومت نسبت به اثر بیهوش‌کنندگی اورتان در طی درمان مزمن با فنی‌توئین است، تداخلی که ممکن است از نظر تجربی حائز اهمیت باشد.

تشکر و قدردانی:

بخشی از هزینه این مطالعه از محل اعتبارات طرح تحقیقاتی شماره ۷۸۲۸۸ توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان تأمین شده است.

References:

- 1- Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. *Med Lab Sci*, 49: 299-312, 1992.
- 2- Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet*, 344: 862-7, 1994.
- 3- Cha SW.; Gu HK.; Lee KP.; Lee MH.; et al. Immunotoxicity of ethyl carbamate in female BALB/c mice: role of esterase and cytochrome P 450. *Toxicol Lett*, 115(3): 173-81, 2000.
- 4- Feldman S.; Karalliedde L. Drug interactios with neuromuscular blockers. *Drug Saf*, 15(4): 261-73, 1996.
- 5- Fleisher D.; Sheth N.; Griffin H.; Mcfadden M.; et al. Nutrient influences on rat intestinal phenytoin uptake. *Pharmacol Res*, 6(4): 332-7, 1989.
- 6- Giugliana D.; Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 10(1): 38-44, 2000.
- 7- Halliwell B.; Gutteridge MC. Oxidative stress: adaptation, damage. repair and death. In: Halliwell B.; Gutteridge MC. *Free radicals in biology and medicine: From Oxford university press INC. New York: USA, 3rd ed. 246-350, 1999.*
- 8- Hans P.; Brichant JF.; Pieton F.; Pieyns P.; et al. Elevated plasma alpha 1-acid glycoprotein levels: lack of connection to resietance to vecuronium blockade induced by anticonvulsant therapy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 9(1): 3-7, 1997.

- 9- Hougie C. hemostasis studies. In: Williams WJ.; Beutler E.; Erslev AJ.; Lichtman MA (eds.). Hematology: From McGraw-Hill, INC. New York: USA, 4th ed. 1768-70, 1990.
- 10- Lalonde R.; Botez MI. Subsensitivity to muscimol-induced catalepsy after long-term administration of phenytoin in rats. *Psychopharmacol Berl*, 86(1-2): 77-80, 1985.
- 11- Liberman BA.; Norman P.; Hardy BG. Pancuronium-phenytoin interaction: a case of decreased duration of neuromuscular blockade. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 26(8): 371-4, 1998.
- 12- Liu L.; Wells PG. Potential molecular targets mediating chemical teratogenesis: *in vitro* peroxidase-catalyzed phenytoin metabolism and oxidative damage to proteins and lipids in murine maternal hepatic microsomes and embryonic 9000 supernatant. *Toxicol Appl Pharmacol*, 134(1): 71-80, 1995.
- 13- Mahle C.; Dasgupta A. Decreased total antioxidant capacity and elevated lipid hydroperoxide concentrations in sera of epileptic patients receiving phenytoin. *Life Sci*, 61(4): 237-443, 1997.
- 14- Mason RJ.; Kalina M.; Nielsen LD.; Malkinson AM.; et al. Surfactant protein c expression in urethane-induced murine pulmonary. *Am J Pathol*, 156(1): 175-82, 2000.
- 15- McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Hardman JC.; Gilman AG.; Limbird LE. (eds.): From Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Company. New York: USA, 9th ed. 469-70, 1996.
- 16- Meyer OA.; Tilson HA.; Byrd WC.; Riley MT. A method for the routine assessment of fore-and hindlimb grip strength of rat and mice. *Neurobehav Toxicol*, 1: 233-6, 1969.
- 17- Mirada AF.; Wiley M.; Wells PG. Evidence for embryonic peroxidase catalyzed bioactivation and glutathione-dependent cytoprotection in phenytoin teratogenicity: modulation by eicosatetraenoic acid and buthionine sulfoximine in murine embryo culture. *Toxicol Appl Pharmacol*, 124(2): 230-41, 1994.
- 18- Moss DW.; Handerson R. Clinical enzymology. In: Burtis CA.; Ashwood ER (eds.). Teits textbook of clinical chemistry: From WB Sanders Company. Philadelphia: USA, 3rd ed. 653-4, 1999.
- 19- Ozolines TR.; Siksay DL.; Well PG. Modulation of embryonic glutathione peroxidase activity and phenytoin teratogenicity by dietary deprivation of selenium in cD-1 mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 277(2): 945-53f, 1996.
- 20- Pharman T.; Chen G.; Wells PG. Free radical intermediates of phenytoin and related teratogens. Prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation, electron paramagnetic resonance spectrometry and photochemical product analysis. *J Biol Chem*, 278(39): 25079-88, 1998.
- 21- Ruiz G.; Hamon M.; Verge D. Chronic phenytoin treatment decreases GABA_A but not β -adrenoceptors in the cerebellum of young rats. *Eur J Pharmacol*, 168: 251-5, 1989.
- 22- Scott RB. Cancer chemotherapy-the first twenty-five years. *Br Med J*, 4(730): 259-65, 1970.
- 23- Simonian NA.; Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36: 83-106, 1996.
- 24- Tempelhoff R.; Modica PA.; Spitznagel E L J R. Anticonvulsant therapy increases fentanyl requirement during anaesthesia for craniotomy. *Can J Anaesth*, 37(3): 327-32, 1990.
- 25- Wells PG.; Kim PM.; Laposa RR.; Nicol CJ.; et al. Oxidative damage in chemical teratogenesis. *Mutat Res*, 396(1-2): 65-78, 1997.
- 26- Winn LM.; Wells PG. Maternal administration of superoxide dismutase and catalase in phenytoin teratogenicity. *Free Radic Biol Med*, 26(3-4): 266-74, 1999.